

Actuele ontwikkelingen betreffende influenza; griepspotters in actie

Recent developments with regard to influenza; flu-watchers in action

Auteurs A. Meijer, G.F. Rimmelzwaan, F. Dijkstra en G.A. Donker

Trefwoorden antivirale middelen, influenza, surveillance, transmissie, vaccinatie

Key words antiviral drugs, influenza, surveillance, transmission, vaccination

Samenvatting

Influenzavirussen zijn een belangrijke oorzaak van luchtweginfecties en verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit en mortaliteit tijdens seizoensgebonden epidemieën en pandemieën van influenza. Surveillance van influenza is belangrijk om de klinische impact van influenza te monitoren en informatie te leveren over de circulerende virussen voor een juiste samenstelling van het vaccin voor een volgend seizoen. Kennis over de manier waarop influenza zich verspreidt in de populatie en welke factoren daarop invloed hebben, helpen om gerichtere algemene preventiestrategieën te ontwikkelen. Als vaccinatie niet mogelijk of niet effectief is, kunnen antivirale middelen therapeutisch of als (postexpositie) profylaxe toegepast worden. Resistentie-ontwikkeling vormt echter een reële bedreiging voor hun toepasbaarheid. Dit artikel bespreekt de recente ontwikkelingen op het gebied van surveillance van influenza, onderzoek naar factoren die de verspreiding van influenza beïnvloeden, en de gevoeligheid van influenzavirussen voor antivirale middelen.

(Tijdschr Infect 2009;4:176-84)

Summary

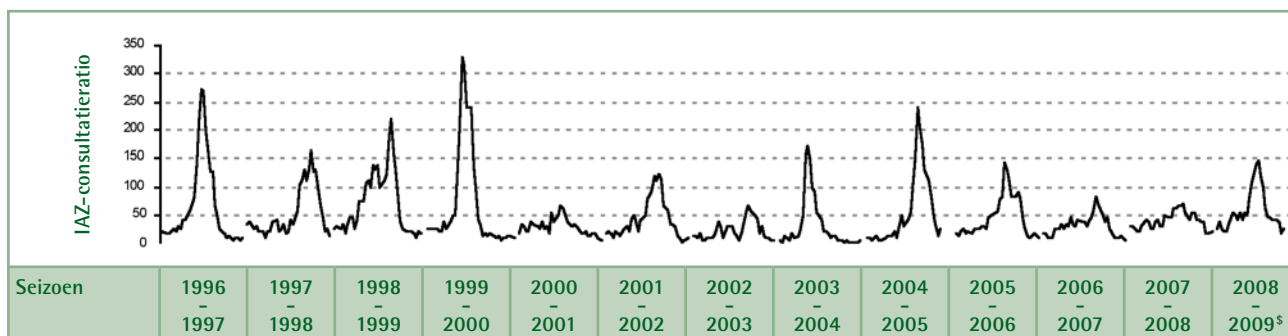
Influenza viruses are a major cause of respiratory infections and responsible for considerable morbidity and mortality during seasonal influenza epidemics and pandemics. Surveillance of influenza is important for monitoring the clinical impact of influenza and to provide information on circulating influenza viruses for the recommendations of the composition of the vaccine for the next season. Knowledge about the modes of transmission of influenza in the population and the factors that influence the spreading of influenza help developing targeted general strategies for prevention of influenza. If vaccination is impossible or not effective, alternatively antiviral therapy or (post exposure) prophylaxis can be used. However, emergence of resistance is a realistic concern for the application of antiviral drugs. This paper discusses the latest developments with respect to surveillance of influenza, research into factors influencing the transmission and spread of influenza and the emergence of resistance of influenza viruses to antiviral drugs.

Inleiding

Influenza is een, in Nederland niet-meldingsplichtige, infectieuze aandoening van de luchtwegen. Jaarlijks terugkerende epidemieën worden al decennialang veroorzaakt door influenzavirussen type A subtypes H1N1 en H3N2 en type B.¹ Van het hemagglutinine (H) zijn 16 subtypes bekend en van het neuraminidase (N) 9. Type B-influen-

zavirussen worden onderverdeeld in 2 genetisch verschillende lijnen, de B/Victoria/2/87-lijn en de B/Yamagata/16/88-lijn, die ook verschillen in hun antigene eigenschappen.

Influenzavirussen kunnen door aminozuursubstituties in het hemagglutinine ontsnappen aan de beschermende werking van antilichamen (antigene drift) en mede door periodieke afwisseling van



| Virus (sub)type | Proportieverdeling (%) | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|------------------------|----|----|----|-----|-----|----|-----|----|-----|----|----|----|
| | A | 77 | 99 | 62 | >99 | 76 | 88 | 81 | 99 | 80 | 64 | 99 | 52 |
| vH1* | <1 | 1 | 2 | 2 | 93 | <1 | 15 | 0 | 18 | 4 | 13 | 86 | 1 |
| H3N2 | >99 | 99 | 98 | 98 | 7 | >99 | 85 | 100 | 82 | 96 | 87 | 14 | 99 |
| B | 23 | 1 | 38 | <1 | 24 | 12 | 19 | 1 | 20 | 36 | 1 | 48 | 8 |
| Lineage | Y | Y | Y | Y | Y | Y/V | V | Y | Y | Y/V | Y | Y | V |

| (Drift) variant ten opzichte van voorgaand seizoen | H3N2 | H3N2 | geen | H1N1 [#] | H1N1 | B/V H1N2* | H3N2 [#] | H3N2 | H3N2 H1N2* | H3N2 B/Y B/V | H1N1 [#] B | H1N1 [#] B | N.B. |
|--|------|------|------|-------------------|------|-----------|-------------------|------|------------|--------------|---------------------|---------------------|------|
|--|------|------|------|-------------------|------|-----------|-------------------|------|------------|--------------|---------------------|---------------------|------|

| Virus (sub)type | Vaccinmismatch | | | | | | | | | | | | |
|-----------------|----------------|--------|--------|-----------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | A(H3) | nee | ja | nee | nee | nee | nee | ja [#] | ja | ja | nee | nee | nee |
| A(H1) | nee | nee | ja | ja [#] | nee | nee | nee | n.v.t. | nee | nee | ja [#] | ja [#] | nee |
| B/Vic-lijn | n.v.t. | n.v.t. | n.v.t. | n.v.t. | n.v.t. | ja (Yam in vaccin) | nee | n.v.t. | n.v.t. | ja (Yam in vaccin) | n.v.t. | n.v.t. | ja (Yam in vaccin) |
| B/Yam-lijn | nee | nee | nee | nee | nee | nee | n.v.t. | ja (Vic in vaccin) | ja | ja | ja (Vic in vaccin) | ja (Vic in vaccin) | n.v.t. |

Figuur 1. Wekelijkse consultatieratio's voor influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 100.000 personen (weken 40 tot 20 volgende jaar) en virologische karakteristieken, per seizoen, 1996/1997 tot 2008/2009 (Bron: NIVEL en Nationaal Influenza Centrum Nederland). [§]=data voor seizoen 2008/2009 zijn voorlopige data, *=in 2001/2002 en 2004/2005 waren een klein deel van de A(H1)-virussen A(H1N2), een recombinant van A(H3N2)-virus met het A(H1) van het A(H1N1)-virus, #=betreft een klein deel van de virussen van aangegeven (sub)type, N.B.=niet bekend, V of Vic=B/Victoria/2/87-lijn, Y of Yam=B/Yamagata/16/88-lijn.

types en subtypes jaarlijks epidemieën veroorzaken (zie *Figuur 1*).² Eens in de 10 tot 50 jaar treedt een pandemie op die veroorzaakt wordt door een influenzavirus van een voor de mens nieuw subtype, meestal afkomstig van (water)vogels, waar de mens geen antilichamen tegen heeft (antigene shift).¹ Pandemieën die veroorzaakt werden door A(H1N1) in 1918-1919, A(H2N2) in 1957-1958 en A(H3N2) in 1968-1969 eisten wereldwijd respectievelijk 40-100 miljoen, 1-1,5 miljoen en 0,75-1 miljoen dodelijke slachtoffers. Mensen kunnen ook door hoog pathogene vogelgriepvirussen ('highly

pathogenic avian influenza'; HPAI) A(H5N1) en A(H7N7) geïnfecteerd worden, met vaak een dodelijke afloop in geval van A(H5N1).³⁻⁵ In april 2009 werden uitbraken van een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) en pneumonie met overlijden in Noord- en Midden-Amerika gemeld, veroorzaakt door een A(H1N1)-variant van een gemengde varken-, vogel- en mensoorspong.^{6,7} Dit virus heeft zich heel snel wereldwijd verspreid, buitenseizoenuitbraken met lokale mens-naar-menstransmissie zijn in diverse landen gemeld, en de World Health Organization (WHO) heeft dit tot een pandemie verklaard.⁷

Ziekte door influenzavirusinfectie

De ziekteverschijnselen bij influenzavirusinfecties kunnen variëren van een subklinisch tot fataal beloop. De Europese casusdefinitie voor IAZ is: een plotseling begin van klachten waaronder ten minste 1 van koortsig of subfebril, malaise, hoofdpijn en myalgie, en ten minste 1 van hoesten, keelpijn en kortademigheid.⁸ IAZ kan veroorzaakt worden door een influenzavirusinfectie, maar ook door andere virussen en bacteriën.⁹ Bij een infectie met HPAI variëren de symptomen van conjunctivitis en IAZ tot een ernstig belopend influenza-syndroom, initieel gekarakteriseerd door koorts, hoesten, kortademigheid en radiologisch bewijs van een pneumonie.^{4,5,10} Dit kan gepaard gaan met gastro-intestinale symptomen als braken, diarree en buikpijn. De A(H1N1)-variant infecteert met name volwassenen die jonger zijn dan 60 jaar en kinderen, en veroorzaakt meestal een milde IAZ, maar gastro-intestinale symptomen en overlijden ten gevolge van pneumonie zijn eveneens gerapporteerd.¹¹

Verspreiding van influenza

Overdracht van influenzavirussen verloopt bij de mens via de respiratoire route, hoofdzakelijk door overdracht via druppelkernen <10 µm die lang blijven zweven, maar overdracht via druppels ≥10 µm over korte afstand en overdracht via direct contact spelen ook een rol.¹² De luchtvochtigheid en de temperatuur spelen een rol in de overleving van influenzavirussen en daarmee in de mate van overdraagbaarheid.¹³⁻¹⁶ Mogelijk zijn de luchtvochtigheid en de temperatuur ook van belang in de seizoensvariatie van influenza-epidemieën op het noordelijk en zuidelijk halfrond en de afwezigheid van seizoensvariatie in tropische en subtropische regio's.¹³⁻¹⁶ Onder koude, droge omstandigheden, zoals tijdens winters op het noordelijk en zuidelijk halfrond, blijkt transmissie via druppelkernen het meest efficiënt. Bij een hogere temperatuur (30°C), zoals in de tropen en subtropen, wordt de transmissie via druppelkernen uitgeschakeld, terwijl transmissie door nauw contact even efficiënt is als bij 20°C.¹⁴ De seizoensvariatie wordt echter door meerdere factoren bepaald en meer onderzoek is nodig om een volledig beeld te krijgen van de som van de delen.¹⁷

Hoewel influenzavirussen gedurende 24-48 uur kunnen overleven op niet-poreuze oppervlakken, is de algemene opinie dat transmissie via deze route

nauwelijks plaatsvindt, omdat influenzavirussen op handen binnen enkele minuten niet meer infectieus zijn.¹² Accumulatie van infectieus virus op oppervlakken in frequent gebruikte ruimten is echter een risicofactor voor infectie, en in die omstandigheden is handhygiëne een belangrijk middel tot preventie van de transmissie.^{12,18}

Surveillance van influenza

Wereld

In 1948 heeft de WHO een wereldwijd netwerk van Nationale Influenza Centra (NIC) opgericht, die elk jaar de epidemische influenzavirussen karakteriseren en vergelijken met de virusstammen die voor vaccinproductie zijn gebruikt, en tevens de impact van influenza in kaart brengen.¹⁹ De gegevens en representatieve virusisolaten worden naar 1 van de 4 WHO 'Collaborating Centres for Reference and Research on Influenza' gestuurd. Het netwerk bewerkstelligt zo dat elk jaar in februari (voor het noordelijk halfrond) en september (voor het zuidelijk halfrond) de samenstelling van het influenzavaccin aangepast kan worden aan de op dat moment circulerende virussen. Deze gegevens laten tevens zien dat de bron van nieuwe antigene varianten hoogstwaarschijnlijk in Azië ligt en er elk jaar verspreiding plaatsvindt naar het noordelijke en zuidelijke halfrond, waar de verspreiding uitdooft.²⁰ Dit gegeven is belangrijk bij de overwegingen over de samenstelling van het vaccin voor een volgend seizoen.

Europa

In Europa wordt de influenzasurveillance die door het European Influenza Surveillance Scheme in 1996 is opgezet, sinds september 2008 uitgevoerd door het European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC) te Stockholm. Het kenmerkende van de influenzasurveillance in Europa is dat geïntegreerde klinische incidentiedata van IAZ of acute respiratoire infecties (ARI) en virologische data worden gebruikt, en wekelijks nationaal en internationaal worden gepubliceerd.^{21,22}

Nederland

In Nederland wordt de influenzasurveillance uitgevoerd door het NIC, dat gevormd wordt door het Erasmus MC in Rotterdam en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) in Bilthoven, in samenwerking met het NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg te Utrecht. Sinds het seizoen 1969/1970

registreren de Continue Morbiditeit Registratie (CMR)-peilstations (huisartsenpraktijken) van het NIVEL de klinische influenza-activiteit.²³ Gegevens worden verzameld door circa 45 peilstations, evenredig verspreid naar regio en urbanisatiegraad, die circa 0,8% van de bevolking vertegenwoordigen. Wekelijks rapporteren de peilstations het aantal patiënten met een IAZ dat hun praktijk consulteert. Omdat het aantal personen dat bij een praktijk hoort precies bekend is, kan de consultatieratio, uitgedrukt in aantal patiënten met IAZ per 100.000 personen, berekend worden. Elke deelnemende huisarts wordt gevraagd wekelijks van 2 patiënten met IAZ of ARI een keelwat en een neuswat af te nemen voor influenzavirusdetectie door het RIVM. Daarnaast sturen de microbiologische diagnostische laboratoria de door hen, meestal bij ziekenhuispatiënten, geïsoleerde influenzavirussen naar het NIC locatie Erasmus MC, waar ze samen met de influenzavirussen uit het NIVEL/RIVM-systeem in detail gekarakteriseerd worden voor de overeenkomst met vaccinvirussen. Sinds het seizoen 2005/2006 wordt door het RIVM systematisch de antivirale gevoeligheid van influenzavirussen gemonitord door middel van sequentieanalyse voor bekende resistentiemerkers en bepaling van de 50% remmende concentratie antiviraal middel. De klinische en virologische gegevens worden regelmatig in de Influenza Nieuwsbrief (www.virology.nl) en wekelijks door het NIVEL (www.nivel.nl/griep) gepubliceerd. Deze gegevens worden ook aan het ECDC en de WHO gerapporteerd en wekelijks gepubliceerd in het Europese bulletin van het European Influenza Surveillance Network, en het bulletin van de WHO-EURO-regio (www.euroflu.org).

Seizoensinfluenza in Nederland

Influenza-epidemieën in Nederland starten meestal eind december, variërend van half november tot begin maart.²⁴ De duur varieert van enkele weken tot ruim 4 maanden, meestal 11 weken, en een epidemie kan tot in mei aanhouden. De piek van de epidemie valt meestal in februari. Over de seizoenen heen neemt de incidentie van IAZ-consultaties af (zie *Figuur 1*). Over de periode 1986/1987 tot en met 2006/2007 is berekend dat de jaarincidentie van IAZ-consultaties met gemiddeld 122 per 100.000 personen per seizoen is afgenomen, mogelijk als gevolg van een toegenomen vaccinatiegraad.²⁵ Seizoenscirculatie van de A(H1N1)-

variant waarvoor nog geen vaccin beschikbaar is, zou deze trend in het komende influenzaseizoen kunnen breken. Sinds het seizoen 2007/2008 worden het begin en het einde van de epidemie vastgesteld op basis van 2 achtereenvolgende weken een stijging van de incidentie van IAZ boven een achtergrondwaarde van 51 IAZ-consultaties per 100.000 personen per week of een daling beneden die waarde. De grens van de achtergrondwaarde wordt wiskundig bepaald en regelmatig geëvalueerd en zo nodig aangepast.²⁶ Een gedetailleerde analyse van de influenza-epidemieën in Nederland wordt elk jaar omstreeks oktober in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* gepubliceerd. De variatie in piekincidentie wordt mede veroorzaakt door het dominante type en subtype virus, mogelijke circulatie van een antigenedriftvariant ten opzichte van vorig seizoen, en overeenkomst van circulerende virussen met de virussen in het vaccin (zie *Figuur 1*).

Preventie en bestrijding

Hygiëne

Naast de specifieke mogelijkheden voor preventie en interventie in de vorm van vaccinatie en antivirale middelen kunnen ook algemene hygiëne maatregelen worden toegepast om zelfbesmetting of verspreiding van besmetting met het influenzavirus te voorkomen.²⁷ Met name het wassen van de handen met water en zeep is effectief gebleken in de reductie van levende virusdeeltjes tot ondetecteerbaar in viruskweek.¹⁸ Het gebruik van maskers, zoals gebruikelijk in Aziatische landen, kan ook helpen om verspreiding te limiteren.²⁸

Vaccinatie

Vaccinatie is de meest effectieve en voorkeursmethode om een infectie met het influenzavirus te voorkomen dan wel de effecten van een infectie met influenzavirus te verminderen voor wat betreft de ernst en de duur van de ziekte en de mortaliteit.²⁹ Vaccinatie wordt door de Nederlandse Gezondheidsraad sinds 2007 geadviseerd voor de volgende mensen met een risico op een ernstig beloop: iedereen van 60 jaar en ouder, patiënten met afwijkingen en functiestoornissen van de luchtwegen en longen, chronische stoornis van de hartfunctie, diabetes mellitus, chronische nierinsufficiëntie, recente beenmergtransplantatie, hiv-infectie of een verminderde weerstand tegen infecties, kinderen vanaf 6 maanden tot 18 jaar die langdurig salicyla-

ten gebruiken, verstandelijk gehandicapten die in een instelling wonen, en verpleeghuisbewoners.³⁰ Ten opzichte van het oude advies wordt vaccinatie van patiënten met furunculose niet meer aanbevolen en is de leeftijd voor ouderen verlaagd van 65 jaar en ouder naar 60 jaar en ouder. Daarnaast wordt vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel en huishoudcontacten van mensen met een zeer hoog risico op complicaties nu ook geadviseerd.³⁰

De introductie van de landelijke influenzavaccinatie in 1996 leidde tot een significante reductie van met influenza geassocieerde morbiditeit en mortaliteit bij ouderen.^{31,32} De vaccinatiegraad onder ouderen >65 jaar is in Nederland met een percentage boven 80% het hoogst in Europa.^{33,34} In andere groepen met een hoog risico op complicaties was de vaccinatiegraad in 2007 tussen 72,1 en 85,2%.³⁴ De helft tot een derde van de ouderen >65 jaar maakt echter onvoldoende antistoffen aan na vaccinatie.³⁵ Daarom is met vaccinatie van gezondheidszorgpersoneel belangrijke winst te halen in de bescherming van vooral deze risicogroep. Onder Nederlands gezondheidszorgpersoneel is de vaccinatiegraad echter bedroevend laag, tussen 4 en 36% afhankelijk van beroep en ziekenhuisafdeling, ondanks actief beleid om de vaccinatiegraad te verhogen.³⁶⁻³⁸ Daarnaast worden hulpmiddelen ontwikkeld (adjuvantia) die de immunogeniciteit van de huidige vaccins in het bijzonder bij ouderen zouden kunnen verbeteren.³⁵

Antivirale middelen

Antivirale middelen om therapeutisch of profylactisch toe te passen bij influenza bestaan al sinds 1964.³⁹ Er zijn 2 klassen, de M2-ionkanaalblokkers (M2B's) en de neuraminidaseremmers (NAR's). Beide klassen middelen zijn 80-90% effectief bij profylactisch gebruik en bij therapie kunnen ze de ziekteduur bekorten en de symptomen verlichten als het middel binnen 48 uur na infectie wordt gegeven.

De M2B's amantadine en rimantadine (niet geregistreerd in Nederland) waren het eerst beschikbaar en zijn alleen effectief tegen type A-influenzavirussen. Door snelle resistentievorming zonder aantasting van de pathogeniciteit en het transmissievermogen van resistente virussen en de aanzienlijke bijwerkingen worden deze middelen echter weinig gebruikt en zijn bij monotherapie niet aanbevolen. Natuurlijke resistentie van A(H3N2)-virussen tegen de M2B's heeft zich sinds 2002 ontwikkeld tot een niveau van bijna 100%

in het seizoen 2008/2009.^{40,41} Voor de A(H1N1)-virussen werd vooreerst hetzelfde gezien, maar er heeft zich een lijn van A(H1N1)-virussen ontwikkeld die weer gevoelig is voor de M2B's.

In 1999 werden de NAR's geïntroduceerd, waarvan er 2 geregistreerd zijn, namelijk geïnhaald zanamivir en oraal gedoseerd oseltamivir. Onder virussen die geïsoleerd zijn voor 1999 werd geen resistentie en na introductie van de NAR's tot het seizoen 2007/2008 werd minder dan 1% resistentie tegen NAR's aangetroffen.⁴²⁻⁴⁴ In beperkte klinische studies en vooral bij immuungecompromitteerde patiënten en kinderen werd bij behandeling met oseltamivir echter resistentievorming geconstateerd; zelfs tot 16-18% bij kinderen die geïnfecteerd waren met A(H1N1)- en A(H3N2)-virussen.^{45,46} Verspreiding van deze virussen in de algemene bevolking trad niet op, omdat virussen die resistent zijn tegen NAR's, gestoord zijn in hun overdracht tussen personen of in hun ziekmakend vermogen, wat met name uit dierproeven is gebleken.^{47,48} In het seizoen 2007/2008 doken eerst in Noorwegen en daarna in Europa en de rest van de wereld A(H1N1)-influenzavirussen op die van nature resistent waren tegen oseltamivir met een H275Y-mutatie in het neuraminidase.^{49,50} In Nederland waren in 2007/2008 27% van de geanalyseerde A(H1N1)-virussen resistent tegen oseltamivir. Deze mutatie ontstond spontaan zonder selectiedruk van het middel.⁴⁹ Desalniettemin wordt gebruik van het middel volgens bestaande richtlijnen van groot belang geacht om onnodige resistentie te voorkomen.^{51,52} Op moment van schrijven was 90% van de wereldwijd geanalyseerde A(H1N1)-virussen uit het seizoen 2008/2009 resistent tegen oseltamivir.⁵⁰ Gelukkig zijn deze A(H1N1)-virussen nog steeds gevoelig voor de M2B's en zanamivir. Circulerende influenza A(H3N2)- en B-virussen zijn tot nu toe gevoelig gebleven voor de NAR's. De nieuwe A(H1N1)-variant is ongevoelig voor M2B's, maar gevoelig voor NAR's.⁶

De huidige resistentieproblematiek kan vooral een probleem geven bij de behandeling van ernstig zieke patiënten, zoals immuungecompromitteerden, waarvoor multidrugtherapie een mogelijke oplossing kan zijn.^{53,54} Deze bevindingen maken echter ook duidelijk dat naarstig nieuwe klassen antivirale middelen tegen influenza ontwikkeld zouden moeten worden. Tevens benadrukken deze bevindingen het belang van monitoringsprogramma's voor antivirale gevoeligheid, en van een snelle ana-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Het volgen van actuele informatie over bijzondere vormen van influenza is van groot belang voor de klinische diagnose van influenza. Met name moet de clinicus vragen naar verblijf in een regio waarin een bijzonder influenzavirus circuleert en rekening houden met ongewone symptomen, zoals conjunctivitis en gastro-intestinale symptomen.
2. Algemene preventiestrategieën moeten gericht zijn op de 3 modi van verspreiding, te weten druppelkernen ($<10 \mu\text{m}$), druppels ($\geq 10 \mu\text{m}$), en direct contact. Dit kan door beheersing van het klimaat (niet te droge lucht), effectief afvangen van druppelkernen en druppels door gebruik van maskers, en het veelvuldig wassen van de handen met water en zeep.
3. Werkers in de gezondheidszorg die met influenzavirus zijn geïnfecteerd, moeten zich van werk onthouden om overdracht naar patiënten die een verhoogd risico op complicaties door influenza hebben, te voorkomen. Mensen die met een influenzavirus van dierlijke oorsprong zijn geïnfecteerd en op een pluimvee- of varkensbedrijf werken, moeten zich onthouden van werk om mogelijke (her)introductie in pluimvee of varkens te voorkomen.
4. De vaccinatiegraad van aangewezen groepen met een hoog risico op complicaties door influenza moet worden gehandhaafd (ouderen) of verhoogd. De vaccinatiegraad onder gezondheidszorgpersoneel moet drastisch worden verhoogd om nosocomiale verspreiding van influenzavirusinfecties te limiteren.
5. Antivirale profylaxe en therapie moeten ten minste gebaseerd worden op het antivirale profiel van circulerende virussen, maar voor therapie van ernstig zieke influenzapatiënten is het nodig het antivirale profiel van het veroorzakende virus te weten en te volgen.

lyse van het antivirale profiel voor het instellen van een juiste therapie en profylaxe voor individuele patiënten of bij een uitbraak.

Voor de behandeling van patiënten tijdens een nieuwe griepandemie, bijvoorbeeld veroorzaakt door HPAI A(H5N1)-virussen of de A(H1N1)-variant, heeft de Nederlandse overheid NAR's op voorraad genomen.

Richtlijnen

De richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de Nederlandse Vereniging van Verpleeghuisartsen (Verenso, voorheen NVVA) sluiten aan op het advies van de Gezondheidsraad inzake vaccinatie en gebruik van antivirale middelen.^{51,52} Door recente ontwikkelingen in het patroon van resistentie van influenzavirussen voor antivirale middelen is een verfijning van de richtlijnen voor het gebruik van antivirale middelen echter nodig gebleken. In een gezamenlijke communicatie van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding en het NIC is het volgende advies gegeven:⁵⁵

1. Voor de behandeling van patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem die geïnfecteerd zijn met influenzavirus: direct virale diagnostiek inzetten om zowel de aanwezigheid en ontwikkeling van resistentie, als het effect van de antivirale therapie te kunnen volgen.
2. Verpleeg- en verzorgingshuizen: indien een uitbraak is vastgesteld, dan volgens de richtlijn van Verenso starten met oseltamivir voor therapie en profylaxe. Wel wordt geadviseerd snel materiaal in te sturen voor typering en bepaling van de antivirale gevoeligheid, om het effect van de therapie en de mate van resistentie bij circulerende virussen vast te kunnen stellen.
3. Het beleid in de huisartsenpraktijk volgens de NHG-standaard blijft ongewijzigd: patiënten met een IAZ zonder verhoogd risico op complicaties niet behandelen, patiënten met een IAZ en een zeer hoog risico op complicaties wel behandelen. Wanneer bij deze uitzonderlijke situatie de patiënt niet snel herstelt, kan in overleg met de arts-microbioloog materiaal van de patiënt worden afgenomen om het effect van de therapie te kunnen volgen.

Conclusie

Door nieuwe inzichten in de manier waarop influenzavirussen zich verspreiden, kunnen gerichtere algemene preventiestrategieën worden ontwikkeld en kan mogelijk de samenstelling van het vaccin voor een volgend seizoen beter worden bepaald. Vaccinatie blijft de preferente methode voor specifieke preventie, ondanks dat de huidige vaccins geen optimale bescherming bieden bij sommige patiënten met een hoog risico op complicaties, en dat elk jaar de samenstelling van het vaccin moet worden herzien. Antivirale profylaxe en therapie zijn bruikbare alternatieven als vaccinatie niet mogelijk of niet effectief is. Door de recente resistentieproblematiek van zowel de M2B's als de NAR's wordt dit echter gecompliceerder en is een behandelbeleid dat gebaseerd is op het antivirale profiel van het circulerende of veroorzakende influenzavirus noodzakelijk geworden.

Noot: In verband met de huidige A(H1N1) 2009-pandemie kunnen richtlijnen, specifieke preventieve en therapeutische maatregelen en meldingsplicht (tijdelijk) afwijken van wat in dit artikel, met name geldend voor de normale seizoensinfluenza, beschreven staat. De meest recente informatie over de A(H1N1) 2009-pandemie is te vinden op de volgende website: www.rivm.nl/cib/themas/nieuwe-influenza/index.jsp

Referenties

1. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45.
2. Boni MF. Vaccination and antigenic drift in influenza. *Vaccine* 2008;26 Suppl 3:C8-14.
3. Uyeki TM. Global epidemiology of human infections with highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses. *Respirology* 2008;13 Suppl 1:S2-9.
4. Koopmans M, Wilbrink B, Conyn M, Natrop G, Van der Nat H, Vennema H, et al. Transmission of H7N7 avian influenza A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands. *Lancet* 2004;363:587-93.
5. Fouchier RA, Schneeberger PM, Rozendaal FW, Broekman JM, Kemink SA, Munster V, et al. Avian influenza A virus (H7N7) associated with human conjunctivitis and a fatal case of acute respiratory distress syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:1356-61.
6. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *N Engl J Med* 2009; epub ahead of print.
7. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: Mexico, update, March-May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:213-9.
8. Europese Commissie. Gevalsdefinities voor het melden van overdraagbare ziekten. *Publicatieblad van de Europese Unie. L 159 van 18.6.2008:46-90.*
9. Van Gageldonk-Lafeber AB, Heijnen ML, Bartelds AI, Peters MF, Van der Plas SM, Wilbrink B. A case-control study of acute respiratory tract infection in general practice patients in The Netherlands. *Clin Infect Dis* 2005;41:490-7.
10. Gambotto A, Barratt-Boyes SM, De Jong MD, Neumann G, Kawaoka Y. Human infection with highly pathogenic H5N1 influenza virus. *Lancet* 2008;371:1464-75.
11. Human infection with new influenza A (H1N1) virus: clinical observations from Mexico and other affected countries, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84:185-9.
12. Weber TP, Stilianakis NI. Inactivation of influenza A viruses in the environment and modes of transmission: a critical review. *J Infect* 2008;57:361-73.
13. Lowen AC, Mubareka S, Steel J, Palese P. Influenza virus transmission is dependent on relative humidity and temperature. *PLoS Pathog* 2007;3:1470-6.
14. Lowen AC, Steel J, Mubareka S, Palese P. High temperature (30 degrees C) blocks aerosol but not contact transmission of influenza virus. *J Virol* 2008;82:5650-2.
15. Shaman J, Kohn M. Absolute humidity modulates influenza survival, transmission, and seasonality. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3243-8.
16. Mubareka S, Lowen AC, Steel J, Coates AL, Garcia-Sastre A, Palese P. Transmission of influenza virus via aerosols and fomites in the guinea pig model. *J Infect Dis* 2009; epub ahead of print.
17. Lipsitch M, Viboud C. Influenza seasonality: lifting the fog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3645-6.
18. Grayson ML, Melvani S, Druce J, Barr IG, Ballard SA, Johnson PD, et al. Efficacy of soap and water and alcohol-based hand-rub preparations against live H1N1 influenza virus on the hands of human volunteers. *Clin Infect Dis* 2009;48:285-91.
19. Kitler ME, Gavinio P, Lavanchy D. Influenza and the work of the World Health Organization. *Vaccine* 2002;20 Suppl 2:S5-14.
20. Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V, et al. The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. *Science* 2008;320:340-6.
21. Fleming DM, Van der Velden J, Paget WJ. The evolution of influenza surveillance in Europe and prospects for the next ten years. *Vaccine* 2003;21:1749-53.
22. Meijer A, Valette M, Manuguerra JC, Perez-Brena P, Paget J, Brown C, et al.; Virology Working Group of the European Influenza Surveillance Scheme. Implementation of the community network of reference laboratories for human influenza in Europe. *J Clin Virol* 2005;34:87-96.
23. Donker, GA. Continuous Morbidity Registration at Dutch Sentinel Stations, 2007. 2008: Utrecht: NIVEL.

24. Donker G, Gravestijn J. De beste tijd voor griepvaccinatie. *Huisarts & Wetenschap* 2007;50:40-1.
25. Dijkstra F, Donker GA, Wilbrink B, Van Gageldonk-Lafeber AB, Van der Sande MA. Long time trends in influenza-like illness and associated determinants in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2009;137:473-9.
26. Vega Alonso T, Lozano Alonso JE, Ortiz de Lejarazub R, Gutiérrez Pérez M. Modelling influenza epidemic - can we detect the beginning and predict the intensity and duration? *International Congress Series* 2004;1263:281-3.
27. Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en het Milieu. Griep en verkoudheid. Te raadplegen op: www.rivm.nl/cib/themas/griep-verkoudheid/index.jsp (bekeken op 7 juni 2009).
28. MacIntyre CR, Cauchemez S, Dwyer DE, Seale H, Cheung P, Browne G, et al. Face mask use and control of respiratory virus transmission in households. *Emerg Infect Dis* 2009;15:233-41.
29. Nichol KL. Efficacy and effectiveness of influenza vaccination. *Vaccine* 2008;26 Suppl 4:D17-22.
30. Gezondheidsraad. Griepvaccinatie: herziening van de indicatiestelling. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/09.
31. Voordouw BC, Van der Linden PD, Simonian S, Van der Lei J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med* 2003;163:1089-94.
32. Jansen AG, Sanders EA, Nichol KL, Van Loon AM, Hoes AW, Hak E. Decline in influenza-associated mortality among Dutch elderly following the introduction of a nationwide vaccination program. *Vaccine* 2008;26:5567-74.
33. Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Levy-Bruhl D, Ferro A, Tridente G, et al.; VENICE Project Gatekeepers Group. National seasonal influenza vaccination survey in Europe, 2008. *Euro Surveill* 2008;13(43). pii: 19017.
34. Tacken M, Mulder J, Van den Hoogen H, Tiersma W, Verheij R, Braspenning J. Monitoring Nationaal Programma Grieppreventie 2007. Utrecht, Nijmegen. LHV, NHG, NIVEL, IQ Health-care, 2008.
35. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006;24:1159-69.
36. Looijmans-van den Akker I, Van Delden JJ, Hak E. Uptake of influenza vaccination in Dutch nursing home personnel following national recommendations. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1486-7.
37. Van den Dool C, Van Strien AM, Den Akker IL, Bonten MJ, Sanders EA, Hak E. Attitude of Dutch hospital personnel towards influenza vaccination. *Vaccine* 2008;26:1297-302.
38. Opstelten W, Van Essen GA, Ballieux MJ, Goudswaard AN. Influenza immunization of Dutch general practitioners: vaccination rate and attitudes towards vaccination. *Vaccine* 2008;26:5918-21.
39. Fleming DM. Managing influenza: amantadine, rimantadine and beyond. *Int J Clin Pract* 2001;55:189-95.
40. Deyde VM, Xu X, Bright RA, Shaw M, Smith CB, Zhang Y, et al. Surveillance of resistance to adamantanes among influenza A(H3N2) and A(H1N1) viruses isolated worldwide. *J Infect Dis* 2007;196:249-57.
41. Saito R, Suzuki Y, Li D, Zaraket H, Sato I, Masaki H, et al. Increased incidence of adamantane-resistant influenza A(H1N1) and A(H3N2) viruses during the 2006-2007 influenza season in Japan. *J Infect Dis* 2008;197:630-2; author reply 632-3.
42. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, Hay A, Klimov A, Tashiro M, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:2264-72.
43. Monto AS, McKimm-Breschkin JL, Macken C, Hampson AW, Hay A, Klimov A, et al. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:2395-402.
44. Sheu TG, Deyde VM, Okomo-Adhiambo M, Garten RJ, Xu X, Bright RA, et al. Surveillance for neuraminidase inhibitor resistance among human influenza A and B viruses circulating worldwide from 2004 to 2008. *Antimicrob Agents Chemother* 2008;52:3284-92.
45. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, Shiraishi K, Kawakami C, Kimura K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.
46. Ward P, Small I, Smith J, Suter P, Dutkowsky R. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005;55 Suppl 1:i5-21.
47. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, Tai CY, Lambkin R, Kelly L, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002;55:307-17.
48. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, Yen HL, Roberts NA, Ohmit SE, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004;190:1627-30.
49. Meijer A, Lackenby A, Hungnes O, Lina B, Van der Werf S, Schweiger B, et al.; European Influenza Surveillance Scheme. Oseltamivir-resistant influenza virus A (H1N1), Europe, 2007-08 Season. *Emerg Infect Dis* 2009;15:552-60.
50. World Health Organization. Influenza A(H1N1) virus resistance to oseltamivir - 2008/2009 influenza season, northern hemisphere. 18 maart 2009. Te raadplegen op: www.who.int/csr/disease/influenza/H1N1webupdate20090318%20ed_ns.pdf (bekeken op 14 april 2009).
51. Cools HJ, Hengreen JJ, De Jong RE, Lichtenbelt MF, Rothbarth PH, Van Essen GA. NVVA Richtlijn Influenzapreventie in verpleeghuizen en verzorgingshuizen, april 2004. ISBN nr. 90 807332 3 7.
52. Van Essen GA, Bueving HJ, Voordouw AC, Berg HF,

Van der Laan JR, Van Lidth de Jeude CP, et al. NHG-Standaard Influenza en influenzavaccinatie. Eerste herziening. *Huisarts & Wetenschap*. 2008;51:1-12.

53. Van der Vries E, Van den Berg B, Schutten M. Fatal oseltamivir-resistant influenza virus infection. *N Engl J Med* 2008;359:1074-6.

54. Gooskens J, Jonges M, Claas EC, Meijer A, Van den Broek PJ, Kroes AM. Morbidity and mortality associated with nosocomial transmission of oseltamivir-resistant influenza A(H1N1)

virus. *JAMA* 2009;301:1042-6.

55. Jonges M, Van der Vries E, Meijer A, Boucher CA. Waakzaamheid bij profylaxe en therapie van influenzavirus infecties in het licht van gedetecteerde oseltamivir resistente A(H1N1) virussen in het 2007-2008 griepseizoen. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2008;16:20-4.

Ontvangen 26 april 2009, geaccepteerd 16 juli 2009.

Correspondentieadres

Dhr. dr. A. Meijer, viroloog

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
Centrum voor infectieziektebestrijding
Laboratorium voor infectieziekten en screening
Postbus 1
3720 BA Bilthoven
Tel.: 030 274 35 93
E-mailadres: adam.meijer@rivm.nl

Mw. drs. F. Dijkstra, epidemioloog

Afdeling Epidemiologie en Surveillance

Dhr. dr. G.F. Rimmelzwaan, viroloog

Erasmus MC
Laboratorium voor Virologie
Postbus 2040
3000 CA Rotterdam

Mw. dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog en projectleider CMR-peilstations

NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
Postbus 1568
3500 BN Utrecht

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.